

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGESESSKRIFT (11) 146096 B



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(21) Patentansøgning nr.: 2368/77

(51) Int.Cl.³: C 07 J 1/00

(22) Indleveringsdag: 27 maj 1977

(41) Alm. tilgængelig: 29 nov 1977

(44) Fremlagt: 27 jun 1983

(86) International ansøgning nr.: —

(30) Prioritet: 28 maj 1976 US 691103

(71) Ansøger: *AKZO N.V.; Arnhem, NL.

(72) Opfinder: Johannes van der *Vies; NL.

(74) Fuldmægtig: Firmaet Chas. Hude

(54) **Analogifremgangsmåde til fremstilling af 17beta-
estere af testosteron**

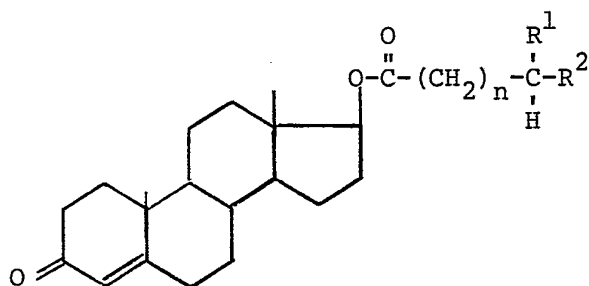
Opfindelsen angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte 17 β -estere af testosteron med den i krav 1's indledning angivne almene formel I. Estere af testosteron (17 β -hydroxy- Δ^4 -androsten-17-on) (i det følgende omtalt ved hjælp af forkortelsen T) er kendte. Inden for medicinen anvendes disse androgene stoffer f.eks. til mænd med mangel på endogene androgener. Estere af T administreres sædvanligvis parenteralt, dvs. indsprøjtes enten opløst eller suspenderet i en passende flydende bærer. T udviser kun meget ringe aktivitet, når den administreres oralt. Det er kendt, at aktiviteten ved oral indgivelse kan forøges ved administrering af T i nærværelse af en olie, især når T indgives i form af dens estere, som er afledt af alifatiske carboxylsyrer, såsom decanoatet og undecanoatet.

DK 146096 B

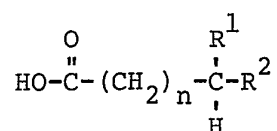
I Z.Vitam. -Horm.Forsch. 9 (1957), side 97-143 og side 227-257, J.A.C.S. 79 (1957), side 4472-4475 og Steroid Drugs (1962), side 507 og 559-562, beskrives forskellige T-estere af ligekædede såvel som forgrenede alifatiske carboxylsyrer. De beskrevne T-estere blev afprøvet for androgen virkning på kastrerede rotter ved subkutan indsprøjtning i olieopløsning. Med hensyn til T-estere afledt af forgrenede alifatiske carboxylsyrer var den almene konklusion, at forgrening formindsker den androgene aktivitet (Z. Vitam. -Horm. Forsch. 9 (1957), side 236, og J.A.C.S. 79 (1957), side 4472, højre spalte).

Det har nu overraskende vist sig, at hidtil ukendte T-estere, som er afledt af visse alifatiske monocarboxylsyrer med forgrenet kæde og indeholdende 10-11 carbonatomer, har meget interessante androgene virkninger, især ved oral indgivelse i nærværelse af et farmaceutisk acceptabelt lipoid.

Den foreliggende opfindelse angår derfor en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte 17 β -estere af T med den almene formel:



hvor n er 0 eller 1, $R^1 = CH_3$, $R^2 =$ cyklohexyl, cyklohexylmethyl, heptyl eller octyl, eller hvor R^1 og R^2 danner en cyklooctylgruppe sammen med det carbonatom, hvortil de er knyttet, med det forbehold, at det totale antal carbonatomer i syredelen er 10 eller 11, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved, at testosteron omsættes med en monocarboxylsyre med formelen



hvor n , R^1 og R^2 har den ovenfor anførte betydning, eller et funktionelt derivat deraf.

5 Omsætning af T med monocarboxylsyren kan som sådan udføres ved f.eks. at smelte de to reaktanter sammen eller ved omsætning af de to reaktanter i et opløsningsmiddel, såsom acetonitril, ved hjælp af et vandbindende middel, såsom dicyklohexylcarbodiimid.

10 Omsætning af T med syrehalogenidet, såsom chloridet, udføres sædvanligvis i et opløsningsmiddel, såsom acetone, hexan, toluen eller pyridin, og i nærværelse af en base, såsom pyridin eller dimethylanilin.

15 Omsætning af T med syreanhydridet udføres sædvanligvis i et opløsningsmiddel, såsom hexan, pentan eller toluen, og i nærværelse af enten en base, såsom pyridin, eller en sur katalysator, såsom p-toluensulfonsyre, dinitrobenzensulfonsyre eller sulfosalicylsyre.

20 Specifikke eksempler på de alifatiske monocarboxylsyrer med forgrenet kæde, der kan anvendes ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, er 2'-methyl-decansyre, 3'-methyl-decansyre, 2'-methyl-3'-cyklohexylpropionsyre, 3'-cyklohexylsmørsyre eller cyklooctyleddikesyre.

25 Som ovenfor nævnt kan også anhydridet eller syrechloriderne eller -bromiderne af disse syrer anvendes.

De omhandlede T-esteres nyttige androgene egenskaber kan f.eks. påvises ved hjælp af forsøg med kastrerede rotter (Hershberger-forsøg), ved hvilke vægtforøgelsen

af sædblærerne og af den fortil vendende blærehalskirtel bestemmes, efter at det aktive materiale er blevet doseret oralt en eller to gange om dagen i 7 dage.

På denne måde viste det sig ved et sådant forsøg, at med en dagsdosis i intervallet 2 x 0,5 til 2 x 2 mg i jordnøddeolie, blev den androgene virkning af f.eks. testosteron-3'-cyklohexylbutyrat, testosteron-2'-methyl-3'-cyklohexylpropionat, testosteron-2'-methyl-decanoat og testosteron-cyklo-octyl-acetat bestemt til at være 2 til 5 gange højere end virkningen af testosteron-decanoat, som er en uforgrenet ester.

TABEL A

Hershberger-forsøg med kastrerede rotter.

T-ester	Virkningsforhold	
	Sem.ves.	Ventr.prost.
T-dekanoat (kendt) ¹⁾	1	1
T-4'-cyklohexylbutyrat (kendt) ²⁾	1	1
T-3'-cyklohexylbutyrat	2,9	2,3
T-2'-methyl-3'-cyklohexylpropionat	4,5	4,0
T-2'-methyldekanoat	3,4	2,4
T-cyklo-oktylacetat	4,2	4,5
T-3'-methyldekanoat	1,6	1,4

1) J.A.C.S. 79 (1957), side 4472-4475, og DE-A- 2.508.615.

2) Steroid Drugs (1962), side 559, forbindelse 616.

Ved kliniske forsøg med estrene fremstillet ifølge opfindelsen, hvor der blev administreret en dagsdosis af T-ester i intervallet fra 20 til 100 mg, blev der fundet en betydelig stigning i plasma-T-niveauet hos såvel mænd

med et normalt plasma-T-niveau som hos mænd med et lavere niveau hidrørende fra en formindsket produktion af endogent T.

- 5 En dagsdosis på 25 mg testosteron-cyklooctylacetat i 0,24 ml oliesyre i en blød gelatinekapsel i 3 måneder til en hypogonadal mand resulterede i en stigning af plasma-T-niveauet til normalværdi.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen illustreres i det følgende eksempel.

Eksempel.

- 10 Til en opløsning af 2 g testosteron i en blanding af 8 ml pyridin og 8 ml acetone, der var kølet til -10°C , til-
- 15 sattes dråbevis i en nitrogenatmosfære en opløsning af 4 ml 2'-methyl-decanoylchlorid i 12 ml acetone. Blandingen blev omrørt i 16 timer ved 0°C , hvorefter 4 ml
- 15 pyridin og 8 ml vand blev sat til blandingen. Blandingen blev omrørt i 1 time ved 0°C og 2 timer ved 45°C og derefter udhældt i 200 ml isvand. Ekstraktion med diethyl-
- 20 toluen/ethylacetat 8/2 resulterede i 3,0 g testosteron-2'-methyldecanoat i form af en olie med $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +77,0^{\circ}$ (i methylenchlorid) og $\epsilon_{\text{mol}} 16.800$ ($\lambda_{\text{max}} 240 \text{ m}\mu$).

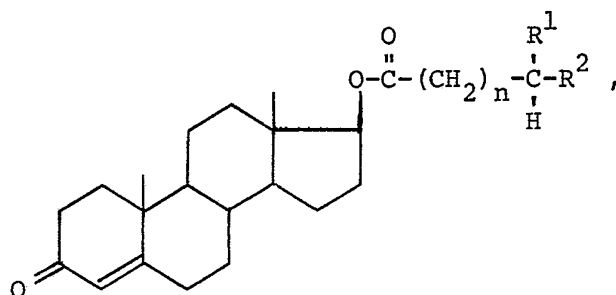
På lignende måde blev følgende 17 β -estere fremstillet:

- T-3'-methyldecanoat, olie med $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 80^{\circ}$;
- 25 T-2'-methyl-3'-cyklohexylpropionat, smeltepunkt $133-136^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 68^{\circ}$;
- T-3'-cyklohexylbutyrat, smeltepunkt $82-88^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +80,7^{\circ}$;
- T-cyklooctylacetat, smeltepunkt $82-83^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +84^{\circ}$;

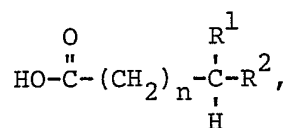
($[\alpha]_D^{20}$ er blevet bestemt i methylenchlorid).

P a t e n t k r a v .

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af 17 β -estere af testosteron afledt af alifatiske monocarboxylsyrer med 10-11 carbonatomer og med ~~den~~ almene formel:



hvor n er 0 eller 1, $R^1 = CH_3$, $R^2 =$ cyklohexyl, cyklohexylmethyl, heptyl eller octyl, eller hvor R^1 og R^2 danner en cyklooctylgruppe sammen med det carbonatom, hvortil de er knyttet, med det forbehold, at det totale antal carbonatomer i syredelen er 10 eller 11, ~~k e n d e t~~ ved, at testosteron omsættes med en monocarboxylsyre med formlen:



15 hvor n , R^1 og R^2 har den ovenfor anførte betydning, eller et funktionelt derivat deraf.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, ~~k e n d e t~~ ved, at testosteron omsættes med syrechloridet af monocarboxylsyren i et opløsningsmiddel i nærværelse af en base.

Fremdragne publikationer:

DE fremlæggeskrift nr 2508615
Chemical Abstracts 52, spalte 419 b-i.